

UNTERSUCHUNGEN

AM 2,4-DINITROCHLORBENZOL-SENSIBILISIERTEN MEERSCHWEINCHEN
ZUR IMMUNDEPRESSIVEN WIRKUNG EINES ZYTOSTATIKUMS

von

URSULA MASSENKEIL, geb. Wilz

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546210_0047

Aus der Universitäts-Hautklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. med. G. W. Korting

UNTERSUCHUNGEN

AM 2,4-DINITROCHLORBENZOL-SENSIBILISIERTEN MEERSCHWEINCHEN
ZUR IMMUNDEPRESSIVEN WIRKUNG EINES ZYTOSTATIKUMS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

URSULA MASSENKEIL, geb. Wilz

aus Göttingen

MAINZ 1968

Dekan: Prof. Dr. med. G.Thews
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. G.Brehm
Korreferent: Prof. Dr. med. G.W.Korting
Tag der mündlichen Prüfung: 23. November 1968



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Hauptteil	2
A. Das Wesen der Spätallergie vom Ekzemtyp	2
B. Die zur experimentellen Sensibilisierung verwandten Allergene	5
1. Metalle	5
2. Organische Stoffe	8
a) Primin	8
b) Substanzen mit Chinonstruktur	8
c) 2,4 Dinitrochlorbenzol	9
C. Hemmung der Ekzemreaktion	10
1. Ältere Untersuchungen	10
2. Neuere Untersuchungen	11
a) durch Antihistaminika	11
b) durch Antifibrinolytika	11
c) durch Ganglienblocker	12
d) durch Cortison	12
e) durch Röntgenstrahlen	13
f) durch Zytostatika	13
g) durch EDTA und Ionenaustauscher	14
D. Eigene Versuche	15
1. Methodik und Versuchsergebnisse	15
2. Abschließende Beurteilung der Versuchs- ergebnisse	21
III. Zusammenfassung	22
IV. Literatur	23

I. EINLEITUNG

In der vorliegenden Arbeit sollte festgestellt werden, ob das Zytostatikum SP-G bei lokaler Applikation eine immundepressive Wirkung besitzt. Zur Klärung der Frage, inwieweit eine Allergie vom sogenannten Spättyp, d.h. das Kontaktekzem beeinflusst wird, wurde als Modell das experimentelle Kontaktekzem des Meerschweinchens gewählt. In der Literatur sind viele Wege zur Erzeugung eines solchen Kontaktekzems beschrieben worden. Als wirksame Substanz in dieser Hinsicht hat sich das Dinitrochlorbenzol erwiesen, welches bei entsprechender Anwendung bei allen Tieren eine Sensibilisierung hervorruft.

Was die Unterdrückung des Kontaktekzems anlangt, so sind, da man zunächst über die Pathogenese nur unklare Vorstellungen hatte, die verschiedensten Pharmaka angewandt worden. So wurden Versuche mit Vitamin C, Atebrin, Thyroxin und Ganglienblockern durchgeführt, die aber alle mehr oder weniger zu negativen Ergebnissen führten. Nachdem man die Erkenntnis gewonnen hatte, daß dem Kontaktekzem eine Allergie zugrunde liegt, wurden Antihistaminika und Cortison erprobt. Die Antihistaminika waren speziell beim Kontaktekzem im Gegensatz zu den übrigen allergischen Reaktionen unwirksam. Auch vom Cortison liegen widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich seiner "ekzemdepressiven" Wirkung vor.

Die Beeinflussung von Sensibilisierungszuständen hat sich als außerordentlich schwierig erwiesen. Augenblicklich stehen die Zytostatika hinsichtlich ihrer hemmenden Wirkung auf die Antikörpersynthese im Mittelpunkt des Interesses. In zahlreichen Versuchen wurden Beweise erbracht, daß diese Substanzen die Antikörperbildung bei allergisch-anaphylaktischen Vorgängen beeinflussen. Der Nachteil ihrer Anwendung liegt in der großen Zahl ihrer Nebenwirkungen. Die Zytostatika konnten bisher nur im Tierversuch getestet werden. Viele Ergebnisse waren aber nicht verwertbar, weil über die Hälfte der Tiere ad exitum kam. Die oben genannten Substanzen wurden bisher hauptsächlich in Form von intraperitonealen und subkutanen Injektionen verabreicht. Um die Nebenwirkungen, die hierbei auftreten, herabzusetzen, wurde das Zytostatikum SP-G perkutan in Salbenform wie auch oral am Meerschweinchen beim DNCB-Ekzem auf seine immundepressive Wirkung geprüft.

II. HAUPTTEIL

A. DAS WESEN DER SPÄTALLERGIE VOM EKZEMTYP

Bei der Ekzemreaktion handelt es sich wie bei der Tuberkulosereaktion um eine allergische Reaktion vom Spättyp, d.h. die Antigen-Antikörper-Reaktionen werden klinisch erst verzögert nach Stunden manifest, obwohl histologisch die ersten Veränderungen schon früher nachweisbar sind. Histologisch unterscheiden sich Tuberkulin- und Ekzem-Reaktion dadurch, daß die erstere mit einer lymphozytär-histiozytären Infiltration einhergeht, bei der Ekzem-Reaktion indes die Entwicklung einer Spongiose mit Einwanderung von Lymphozyten in Verbindung mit einer kleinzellularen perivaskulären Infiltration im Vordergrund steht.

Nach LANDSTEINER und CHASE (1937) sind für die Entstehung von Kontakt-ekzemen niedermolekulare chemische Substanzen verantwortlich, sogenannte Haptene, die biologisch besonders aktiv sind und sich in der Haut leicht mit Eiweißen zu Vollantigenen verbinden. Dabei ist die Herkunft des komplex an das Hapten gebundenen Eiweißes nicht gleichgültig, sondern sie soll die Art der nachfolgenden allergischen Reaktion bestimmen. Binden sich die Haptene bei äußerem Kontakt an Kollagen, dann entsteht ein verzögerter Reaktionstyp; binden sie sich jedoch bei Kontakt von innen an Albumine oder Globuline, dann entsteht der sogenannte Sofortreaktionstyp (MAYER - 1957). Daß in der Haut eine Umwandlung oder Koppelung des Allergens stattfindet, dafür spricht allein die Tatsache, daß die ekzematöse Sensibilisierung am besten durch epikutane Anwendung der Allergene gelingt. Auch der intrakutane Sensibilisierungsweg führt in vielen Fällen zum Erfolg (HAXTHAUSEN 1940, SEEBERG, STORCK 1950). Nach HAXTHAUSEN (1940) ist eine intramuskuläre Applikation des Allergens nur bei einer gleichzeitigen Gabe von Serum erfolgreich. Für das Zustandekommen der ekzematösen Sensibilisierung scheint also, mit wenigen Ausnahmen, der innige Epidermiskontakt des Allergens notwendig zu sein. FREY und WENK konnten anhand des 2,4 Dinitrochlorbenzolekzems den weiteren Verlauf darlegen: über die Haut erfolgt eine Resorption des Komplexallergens in die Lymphbahnen und ein Transport in die regionären Lymphknoten. Hier kommt es anschließend zur Hyperplasie des lymphatischen Gewebes mit Bildung von "Antikörpern". Diese "Antikörper" gelangen über den Blutkreislauf in den gesamten Organismus, und nach einer Latenzzeit von 6-9 Tagen kann die ekzematöse Überempfindlichkeit auf der ganzen Hautdecke in

gleicher Stärke nachgewiesen werden (LANDSTEIGER und CHASE 1939, FREY und WENK, SCHNITZER). Weitere Untersucher vertraten die Auffassung, daß die Überempfindlichkeit der Anwesenheit humoraler Antikörper zugeschrieben werden kann, während andere vermuten, daß die besonderen Merkmale der Hypersensibilität sich eher durch eine örtliche Antikörperbildung erklären lassen. Zu diesem Problem hat HAXTHAUSEN in zahlreichen Versuchen (1942, 1944, 1947) anhand des Dinitrochlorbenzolekzems Stellung genommen. Von zwei eineiigen Zwillingspaaren wurde je ein Zwilling mit DNCB sensibilisiert, nach eingetretener Hypersensibilität je ein Hautläppchen auf den nicht-sensibilisierten Zwilling übertragen und ebenso umgekehrt. Alle vier Läppchen wuchsen fest ein und heilten ohne Reaktion. Drei Wochen nach der Verpflanzung wurde mit 1%iger DNCB-Lösung getestet. Die beiden sensibilisierten Probanden zeigten dabei nicht nur eine starke ekzematöse Reaktion in der umgebenden Haut, sondern auch in den nicht-sensibilisierten Hautläppchen. Bei den primär nicht sensibilisierten Zwillingen kam es zu keiner Reaktion, auch nicht in den ursprünglich sensibilisierten Hautstücken. HAXTHAUSEN nimmt deshalb an, daß diese Hypersensibilität nicht die Folge einer örtlichen Antikörperbildung sein kann, sondern am wahrscheinlichsten durch einen humoralen Antikörper verursacht sein muß. Auch sein nächster Versuch, in dem er DNCB-sensibilisierte Meerschweinchen mit unbehandelten in abdominaler Parabiose verband und so die Überempfindlichkeit auf die Rezeptortiere übertragen wurde, spricht seiner Meinung nach für ein humorales Prinzip. Wenige Jahre später gelang es ihm bei Meerschweinchen, die DNCB-Überempfindlichkeit mittels Peritonealexsudat, welches reich an Lymphozyten war, auf nicht behandelte Empfängertiere zu übertragen. Testung mit 1%iger DNCB-Lösung fiel bei einem Großteil der Tiere positiv aus. Auch SKOG (1955a) berichtet über passive Übertragung der DNCB-Überempfindlichkeit auf normale Versuchstiere mittels intraperitonealer Injektion von Bauchfellexsudat-, Milz- und Thymuszellen sowie Lymphe aus dem Ductus thoracicus. Eine Übertragung war aber unmöglich mit Peritonealexsudat oder Lymphe, aus denen die Zellen durch Zentrifugieren entfernt worden waren. Vom gleichen Verfasser (1955b) stammen auch Untersuchungen zur passiven Übertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit, wobei sich die dabei gewonnenen Resultate von denen bei der DNCB-Überempfindlichkeit nicht unterscheiden. Im Jahre 1951 stellte HAXTHAUSEN fest, daß es auch durch weiße Blutkörperchen, die man durch Zentrifugieren großer Blutmengen gewonnen hatte, möglich war, die DNCB-Hypersensibilität zu übertragen. Die Granulozyten können jedoch kaum Allergieträger sein, da Injektionen von Zellen aus Exsudat, die zu 80% Granulozyten enthielten, keine sensibilisierende Wirkung zeigten. Wenn dieses Exsu-

dat aber zu 80-90% aus Lymphozyten bestand, dann war es in den meisten Fällen möglich, die Allergie zu übertragen. Auf Grund dieser Ergebnisse erschien es außerordentlich wahrscheinlich, daß es die Lymphozyten sind, welche bei DNCB-sensibilisierten Meerschweinchen die Überempfindlichkeit übertragen. Zu gleichen Ergebnissen kommen auch HAGERMANN, ebenso EPSTEIN und KLIGMAN, LANDSTEINER und CHASE (1942) anhand entsprechender Versuche.

Dafür, daß es sich nicht um humorale Antikörper handelt, sprechen auch die Befunde, die GOOD und ZAK bei Kindern mit Agammaglobulinämie erheben konnten. Bei diesen ist es nämlich möglich, mit Dinitrofluorbenzol eine Überempfindlichkeit vom Ekzemtyp zu erzeugen. Diese Überempfindlichkeit ist mit weißen Blutkörperchen, sofern ihre Zahl groß ist, übertragbar, nicht aber durch Serum. Durch dieses Ergebnis wird gezeigt, daß die Entwicklung einer Hautüberempfindlichkeit von der Synthese zirkulierender Antikörper (d.h. Gamma-Globulin) unabhängig ist.

Einen wesentlichen Beitrag zur Pathogenese des Kontaktekzems haben FREY und WENK im Jahre 1956 geliefert, als sie Meerschweinchen mit DNCB sensibilisierten. Sie brachten diese Substanz auf ein isoliertes lebendes Hautstück, welches mit dem Organismus nur durch einen Arterien, Venen und Nerven enthaltenden Stiel verbunden war. Unter diesen Bedingungen trat bei keinem Tier eine Sensibilisierung weder der Haut noch des Explantates auf. Die von der Kontaktstelle ausgehenden Wirkungen gelangten demnach nicht über die Blutbahn, sondern auf anderem Wege in den Organismus. Bei einem nachfolgenden Versuch wurde DNCB auf ein Hautexplantat, welches durch einen Gefäßstiel und eine Hautbrücke mit dem Organismus in Verbindung blieb, gebracht. Bei einem Teil der Tiere ließ man die regionären Lymphknoten unberührt, bei den übrigen wurden sie exstirpiert. Eine Sensibilisierung war nur bei den Tieren feststellbar, bei welchen die Lymphknoten belassen wurden. Diese Ergebnisse zeigen, daß die regionären Lymphknoten zur Entstehung des Kontaktekzems notwendig sind. Die von der Kontaktstelle ausgehenden Wirkungen werden danach durch die in der Hautbrücke enthaltenen Lymphgefäße zu den Lymphknoten weitergeleitet. Nach einer Inkubationszeit von 6-9 Tagen, die durch entsprechende Versuche ermittelt wurde, kommt es dann zur Umstellung des gesamten Hautorgans.

GLOWOUS und Mc GREGOR konnten in zahlreichen Transplantationsversuchen nachweisen, daß die Lymphozyten und zwar speziell die kleinen Lymphozyten bei allergischen Reaktionen sicher eine Rolle spielen, ihre Bedeutung bei der Antikörperbildung jedoch noch nicht geklärt ist.

Bei der passiven Übertragung mittels Lymphozyten scheint auch ein aktives Sensibilisierungsprinzip übertragen zu werden. Tiere wie auch Versuchspersonen, denen als Empfänger besonders große Lymphozytenmengen hochsensibilisierter Donatoren einverleibt wurden, verhielten sich bisweilen so, als seien sie aktiv sensibilisiert. Der Grad der Sensibilisierung fiel nicht wie üblich im Laufe von Wochen ab, sondern nahm sogar noch zu. LAWRENCE konnte nun zeigen, daß nicht nur völlig zerstörte Lymphozyten, sondern auch zellfreie Extrakte die Spätreaktion ohne Einbuße zu übertragen vermögen. Dies besagt, daß das Antikörperprinzip vom Zelleib humoraler Lymphozyten ablösbar und in freier Form wirksam ist. Da ein solches Prinzip am eindeutigsten im Übertragungsversuch nachgewiesen werden kann, wurde für dieses zellfreie Agens der Ausdruck Übertragungsfaktor (Transfer-Faktor) eingeführt.

B. DIE ZUR EXPERIMENTELLEN SENSIBILISIERUNG VERWANDTEN ALLERGENE

1. Metalle

Die Forschung auf dem Gebiet des experimentellen Ekzems gewann ihre eigentliche Bedeutung erst mit dem Jahre 1929, als BLOCH als erster mittels des Läppchentestes den Weg zur Erkennung chemisch einfacher Ekzematogene wies. Die dann folgenden Untersuchungen befaßten sich vor allem mit den zur experimentellen Sensibilisierung benutzten Allergenen. Anhand dieser Stoffe, speziell des Dinitrochlorbenzols, gelang es, wichtige Erkenntnisse auf dem Gebiet der Pathogenese des Kontaktekzems zu erarbeiten.

WALTHARI versuchte als erster 1926, beim Tier die sogenannte Nickelkrätze experimentell zu erzeugen. Er bepinselte Meerschweinchen mehrmals täglich mit 1%igem Nickelsulfat. Nach ca. 2-3 Wochen traten auf der bepinselten Hautstelle Bläschen auf, dann Krusten und Rhagaden. Histologisch konnte auch eine Spongiose nachgewiesen werden. Bei einem nächsten Versuch behandelte er die Meerschweinchen in gleicher Weise auf einer Flanke und versuchte dann, an der nicht behandelten anderen Seite Hautreaktionen auszulösen. Eine Sensibilisierung zeigte sich dadurch, daß nach Vorbehandlung die Anzahl der notwendigen Pinselungen bis zum Auftreten von Bläschen wesentlich vermindert werden konnte. Auch BURKHARDT berichtete über erfolgreiche Nickelsensibilisierungen mit einer 25-30%igen Nickelsulfatlösung. Eine positive Läppchenprobe ließ sich nach 10-14 Tagen sowohl an der Sensibilisierungsstelle als auch entfernt davon auslösen. Histologisch war wiederum eine

Spongiose nachweisbar. BURKHARDT konnte ferner nach Vorbehandlung mit Schmierseifenverbänden feststellen, daß sich eine mit Alkali vorgeschädigte Haut besser gegen Nickel sensibilisieren läßt. Er schloß deshalb daraus, daß eine Alkalischädigung die Sensibilisierung beschleunigt. Im Gegensatz dazu konnte MILBRADT zeigen, daß eine 20%ige Nickelsulfatlösung bei Mäusen zwar eine Dermatitis hervorruft, bei Auslösung an nicht vorbehandelten Hautregionen jedoch keine Reaktionen auftreten, was seiner Meinung nach eine primär toxische Reaktion wahrscheinlich macht. Auch nach Präparierung der Haut mit Kalilauge zeigten sich keine allergischen Erscheinungen. JADAS-SOHN und SCHAAF beobachteten bei Arbeitern, die mit Vernickeln beschäftigt waren, bei einem hohen Prozentsatz das Auftreten einer Nickelkrätze. Sie versuchten daraufhin, durch mehrmaliges Bepinseln mit einer 20%igen Nickelsulfatlösung bei Patienten eine Sensibilisierung hervorzurufen, was ihnen aber nicht gelang. Beide kommen daher zu dem Ergebnis, daß beim Menschen das Nickelion für die Sensibilisierung ungeeignet ist. GRAUL und KALKOFF gelang es, schon mit 10%igem Nickelsulfat eine Dermatitis beim Meerschweinchen zu erzeugen. Ihrer Meinung nach müßte ebenfalls mit Eisen und Kobalt eine Sensibilisierung zu erzielen sein. Sie gingen dabei von folgender Überlegung aus: Nickel, Eisen, Kobalt und einige andere Elemente gehören zur Schwermetallfamilie der 8. Gruppe des periodischen Systems. Sie sind sogenannte Übergangselemente und zeigen eine gewisse Gleichförmigkeit in ihrem chemischen Verhalten. Da sich Nickel als epidermaler Sensibilisator erweist, muß ein ähnlicher Effekt, falls chemische Vorgänge von vornherein nicht unbedingt abzulehnen sind, bei Eisen und Kobalt erwartet werden. Eine 10%ige Kobaltsulfatlösung führt nach einigen Tagen zur Dermatitis. Die Tiere reagieren auf eine 1%ige nicht toxische Testlösung mit einem Ekzem. Versuche, mit Eisensulfatlösung durchgeführt, ergaben ein gleiches positives Ergebnis. Damit ist allerdings noch nicht geklärt, ob eine Überempfindlichkeit gegen das Molekül in seiner Gesamtheit oder gegen eines der beiden Ionen vorliegt. Aus praktischen Gründen wurden von den beiden Untersuchern jetzt nur noch anhand anorganischer Eisenverbindungen Sensibilisierungsversuche durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, daß die Überempfindlichkeit speziell gegen das Fe-Ion gerichtet ist, da nach Präparierung mit Na_2SO_4 und K_2SO_4 keine epiderminale Sensibilisierung auszulösen war. Die nächste Frage, welche von GRAUL und KALKOFF beantwortet wurde, galt dem Einfluß der Wertigkeit des Kations hinsichtlich seiner sensibilisierenden Wirkung. Anhand von Iontophoreseversuchen mit Eisensulfatlösung ließ sich nachweisen, daß nur Fe II mit seinem hohen Reduktionspotential für die epidermale Sensibilisierung infrage kam. Von HAXTHAUSEN (1936a) sind erfolgreiche Sensibilisierungen

am Meerschweinchen mit Nickel- und auch Kobaltsulfat durchgeführt worden. Nach entstandener Allergie wurden alle Nickelfälle auf Kobalt und alle Kobaltfälle auf Nickel geprüft. Hierbei trat in einigen Fällen Überempfindlichkeit gegen beide Substanzen auf, doch ist die Reaktion für das zur Sensibilisierung benutzte Metall am stärksten. Es ist demnach eine deutliche Bevorzugung für das homologe Antigen zu erkennen. BANDMANN deutete das gehäufte Vorkommen von Nickel- und Kobaltüberempfindlichkeit weniger als Gruppenallergie, sondern mehr als Koppelung, d.h. durch gemeinsame Exposition zustande gekommene Allergie beider Stoffe.

Obwohl Chromsensibilisierungen außerordentlich häufig vorkommen, sind nur wenig tierexperimentelle Sensibilisierungsversuche durchgeführt worden. NILZEN und WIKSTRÖM (1955a) versuchten, bei Meerschweinchen mit Kaliumbichromat eine Überempfindlichkeit zu erzeugen, was ihnen nicht sofort gelang, sondern erst dann, wenn sie die Lösung mit Na-Laurylsulfat mischten. EPSTEIN hingegen gelang es, in einigen Fällen bei Chromatekzemati-kern die Hautreaktion passiv mit Serum zu übertragen, allerdings nur dann, wenn das Serum unmittelbar nach einer positiven Läppchenprobe entnommen wurde. Er schließt daraus, daß durch Verbindung von Antigen und Hautsubstrat ein im Serum vorübergehend nachweisbares hautaktives Prinzip entsteht.

FREY konnte positive Reaktionen am Meerschweinchen nach mehrmaliger intrakutaner Verabreichung von Neosalvarsan erzielen. STORCK (1962) beschreibt experimentelle Sensibilisierungen von Kaninchen durch intrakutane Injektionen von Neoarsphenamin. Eine solche Sensibilisierung gelang interessanterweise besonders gut bei syphilitisch infizierten Tieren. Es ließ sich aber nicht beweisen, ob die Spirochäten eine fördernde Wirkung auf die Salvarsansensibilisierung ausübten.

Auch über erfolgreiche Sensibilisierungen gegen Sublimat durch epikutane Auftragung konnte berichtet werden (HAXTHAUSEN 1936b). Nach STORCK und SCHWARZ läßt sich zusammenfassend über die Sensibilisierungsfähigkeit von Nickel, Chrom, Kobalt, Eisen, Arsen und Quecksilber folgendes sagen: Die eine Überempfindlichkeit erzeugenden Metalle liegen in den Nebengruppen des periodischen Systems. Alle solche Elemente, die gleiche Elektronenzahl haben - und sämtliche dieser eben genannten Elemente besitzen 2 s-Elektronen in der äußeren Schale - zeigen ähnliches chemisches Verhalten. Da jedoch nur relativ wenige Elemente des periodischen Systems für den experimentellen Sensibilisierungsversuch verwandt wurden, kann noch nicht gesagt werden, ob physikalische Eigenschaften der Elemente für ihre Sensibilisierungsfähigkeit von entscheidender Bedeutung sind.

2. Organische Stoffe

a) Primin

Von den organischen Stoffen wurde zu Beginn der Ekzemforschung viel das Primin verwandt; später sind hauptsächlich Versuche mit Körpern von Chinonstruktur und Dinitrochlorbenzol durchgeführt worden.

Beim Primin handelt es sich um das aktive Prinzip der Primel, eine in Äther und Alkohol lösliche Substanz mit der Summen-Formel: $C_{14}H_{18}O_3$.

BLOCH und STEINER-WOURLISCH (1926, 1930) haben sich besonders intensiv mit der Primelüberempfindlichkeit auseinandergesetzt. Beide haben zu erforschen gesucht, ob es sich bei der Primelhypersensibilität um eine sogenannte Primelidiosynkrasie handelt, oder ob diese Überempfindlichkeit mehr quantitativen Charakter trägt. Es war bekannt, daß Menschen zum Teil schon beim ersten Kontakt mit Primeln sehr hochgradig erkrankten. Wenn es nun durch geeignete Methoden gelingt, den Prozentsatz der Reagierenden so in die Höhe zu treiben, daß alle oder aber die meisten sensibel werden, dann unterscheidet sich der sogenannte Primelidiosynkrasiker vom Normalen nur dadurch, daß er sich leichter sensibilisieren läßt.

In den nun folgenden Versuchen wurde geprüft, wie sich die Versuchspersonen gegen das Primelallergen verhalten. Die Prüfung geschah so, daß ein Primelblatt während ca. 24 Stunden mit der Haut in Kontakt kam. Nur solche Personen wurden verwendet, welche in den folgenden Tagen und Wochen an den geprüften Stellen nicht die geringsten Entzündungserscheinungen zeigten. Bei der Testung wurde das Präparat, ein Extrakt-Antigen, auf eine umschriebene, vorher nicht lädierte Hautstelle eingerieben. Bei entsprechender Stärke des Antigens erhielt man dabei 100% positive Ergebnisse. Auch im Meerschweinchenversuch ist es gelungen, durch perkutane und intrakutane Applikation konzentrierter Primelextrakte die Versuchstiere zu sensibilisieren. Das Primelprinzip erzeugt auf der Meerschweinchenhaut eine sehr heftige akute Entzündung. Diese Entzündung trägt deutlich ekzematoiden Charakter. Auch WALTHARI (1928) konnte auf der Haut weißer Ratten eine entzündliche Reaktion mit Primin erzeugen, welche klinisch und besonders histologisch vollkommen dem Bild eines akuten Ekzems der Haut des Menschen entspricht. Versuche, diese experimentell erzeugte Überempfindlichkeit mit dem Blut zu übertragen, sind fehlgeschlagen (BLOCH und STEINER-WOURLISCH 1926). Es wird deshalb vermutet, daß die Antikörper bei der Primelallergie zellulär fixiert sind.

b) Substanzen mit Chinonstruktur

Die Versuche mit Substanzen von Chinonstruktur gewinnen insofern Bedeutung, als man mit ihnen im täglichen Leben häufig in Berührung kommt. So findet

das Paraphenylendiamin beispielsweise in der Pelzfärberei wie auch als Haarfärbemittel Verwendung, während das Metol in photographischen Entwicklungssubstanzen vorhanden ist, das Pellidol hingegen in der Medizin angewandt wird.

MAYER (1928) stellte bei diesen Verbindungen eine Gruppenüberempfindlichkeit fest, bei welcher der Stoff, der die Reizung bedingt, erst im Organismus gebildet wird. Das wirksame Prinzip ist die Chinonstruktur. Substanzen also, die innerhalb der Haut in Körper von Chinonstruktur umgewandelt werden, gewinnen die Fähigkeit, bei dazu disponierten Menschen Hautreizungen zu setzen. Dabei ist es gleich, auf welche Weise das wirksame Produkt gebildet wird: durch Oxydation wie beim Paraphenylendiamin oder durch Reduktion mit nachfolgender Oxydation wie bei den Azofarbstoffen. Die entstehenden Chinonkörper sind Gerbmittel. Während der Normalempfindliche gegen die im Organismus entstehenden Chinoneiweißverbindungen nicht reagiert, besitzt der Überempfindliche gegen diese komplexe Eiweißverbindung eingestellte Antikörper. Anhand von Meerschweinchenversuchen konnte MAYER (1931) mit Paraphenylendiamin eine ekzematöse Sensibilisierung erzeugen, wobei die Tiere auch gleichzeitig gegen amidierte Azofarbstoffe empfindlich waren. Allerdings waren hier die Reaktionen wesentlich schwächer als gegen das sensibilisierende Agens. PERUTZ beschreibt eine Überempfindlichkeit gegen Metol, welche ebenfalls durch die Fähigkeit zur Chinonbildung dieser Substanz bedingt ist. Die Umwandlung zu einem Chinonkörper ist an die lebende Zelle gebunden. Sie erfolgt mit Hilfe eines Fermentes Dehydrase. PERUTZ konnte durch lokale Applikation von Urethan die Wirkung der Dehydrase ausschalten. Aus dieser "narkotisierten" Hautstelle übte nun Metol bei Überempfindlichkeit keine Reizwirkung mehr aus. Ebenso gelang es ihm durch "Ablenkung" des Sauerstoffes mittels Formaldehyd, die Chinonbildung und somit die Reizwirkung auszuschalten. Nach NITTI, BOVET und DEPIERRE ist die starke allergisierende Wirkung des Paraphenylendiamins einerseits von der Molekularstruktur abhängig (die p-Stellung ist besonders wirksam), andererseits von der Labilität und Reaktionsfähigkeit der Aminogruppen.

c) 2,4 Dinitrochlorbenzol

Hinsichtlich der sensibilisierenden Eigenschaft hat das Dinitrochlorbenzol die größte Bedeutung erlangt. Die meisten Untersucher benutzten diese stark sensibilisierende Substanz, um in die verschiedenen Probleme der Ekzemsensibilisierung einzudringen.

LANDSTEINER und JACOBS haben 1935 tierexperimentelle Sensibilisierungen mit 2,4 Dinitrochlorbenzol (DNCB) und anderen nitrierten und halogenierten

Benzolen inauguriert. Sie fanden dabei, daß von den Cl- und NO₂substituierten Benzolen die chemisch labilsten auch die besten Sensibilisatoren darstellen. Diese Ergebnisse wurden einige Jahre später von SULZBERGER und BAER bestätigt. Aber auch die mit Jod und Brom substituierten Homologen des DNCB erwiesen sich als ausgezeichnete Sensibilisatoren. WEDROFF und DOLGOFF haben dann im gleichen Jahr erstmals Menschen erfolgreich mit DNCB sensibilisiert und zwar zunächst Ekzematiker, später auch Hautgesunde. Benutzt wurde eine 10%ige DNCB-Lösung in Aceton, welche in die Haut einge-
rieben wurde. Bereits nach 24 Stunden wurde ein Erythem deutlich sichtbar. 6-24 Tage später konnte gewöhnlich an allen Stellen der Hautoberfläche eine gesteigerte Empfindlichkeit mittels der von den Untersuchern inaugurierten Tropfmethode festgestellt werden. Die weiteren Versuche mit DNCB dienten hauptsächlich zur Erforschung der Pathogenese des Kontaktekzems und sind bereits vorn erwähnt worden.

C. HEMMUNG DER EKZEMREAKTION

1. Ältere Untersuchungen

In Anbetracht der Bedeutung einer therapeutischen Hemmung der Ekzemreaktion wurden relativ früh experimentelle Untersuchungen in dieser Richtung angestellt. In erster Linie interessierte die Frage, ob es durch spezifische Maßnahmen gelingt, die Sensibilisierung zu unterdrücken oder gar zu verhindern.

So konnten KILE und PEPPEL zeigen, daß Meerschweinchen, die im Futter nur wenig Vitamin C erhielten, sich gegenüber *Rhus radicans* schwächer sensibilisiert verhielten als solche, denen genügend Vitamin C verfüttert wurde. Die Meerschweinchen erkrankten bei einer Vitamin C-freien Kost sehr schnell an Skorbut, so daß sie innerhalb kurzer Zeit wieder auf normale Kost gesetzt werden mußten. Sie zeigten dann die gleichen Reaktionen wie die Kontrollgruppen. Die beiden Untersucher kommen daher zu dem Schluß, daß es sich hierbei um eine vorübergehende Hyporeagibilität handelt und nicht um eine Beeinflussung der Immunität. GEORGIEV und BAJDEKOFF wiesen bei Meerschweinchenversuchen nach, daß durch eine Atebrinverabreichung während der Sensibilisierung eine desensibilisierende Wirkung deutlich zum Ausdruck kommt. Auch NILZEN und HUSSEY konnten durch toxische Gaben von Schilddrüsenhormon eine Herabsetzung der Ekzemsensibilisierung erreichen. HAXTHAUSEN (1939) verhinderte durch Gefrieren der Haut mit Kohlensäureschnee in 80% der Fälle eine Sensibilisierung. Er nimmt an, daß dieser Effekt auf die Destruktion von Lebensfunktionen der Epidermiszellen zurückzuführen ist. Im

Gegensatz hierzu gelang es ROSTENBERG nicht, durch intraperitoneale Verabreichung fiebererzeugender Substanzen einen depressiven Effekt auf die Entwicklung einer allergisch-ekzematösen Reaktion beim DNCB-Kontaktekzem des Meerschweinchens auszuüben.

2. Neuere Untersuchungen

a) durch Antihistaminika

Nach der Entdeckung der Antihistaminika lag der Versuch nahe, die ekzematöse Sensibilisierung oder Auslösungsreaktion mit diesen neuartigen Substanzen zu hemmen. So konnte NILZEN zeigen, daß die Antihistaminika, wenn sie mit entsprechenden Antigenlösungen gemischt waren, einen hemmenden Einfluß auf das Resultat der Lappchenprobe ausübten. Das gelang aber nicht bei Nickel und Terpentin, bei welchen die Auslösungsreaktion sogar stärker ausfiel. Auch MAYER (1947) gelang die Hemmung der Sensibilisierung von Meerschweinchen auf Paraphenylendiamin mittels Pyribenzamin. Zu positiven Ergebnissen führten auch Versuche von RAAB durch i.p., i.c. und s.c.-Verabreichung eines Histaminliberators. Diese Ergebnisse sind allerdings später nicht bestätigt worden, was für die fehlende Bedeutung des Histamins in der Pathogenese der Spätallergie vom Ekzemtyp spricht.

b) durch Antifibrinolytika

Den Versuchen mit Antifibrinolytika liegen gleiche Vorstellungen wie bei denen mit Antihistaminika zu Grunde. Die antiallergische Wirkung dieser Substanzen wird, wie in Arbeiten von HAUSTEIN und HAUSTEIN beschrieben, auf die Aktivierung des fibrinolytischen Systems beim Ablauf der Antigen-Antikörper-Reaktionen zurückgeführt. Das fibrinolytische Ferment Plasmin soll in der Lage sein, aus Mastzellen Histamin zu liberieren. Man erhoffte sich daher durch eine Hemmung der Aktivierungsvorgänge des Enzyms mit Hilfe von Antifibrinolytika auch einen Eingriff in allergische Reaktionsabläufe. Von den beiden Autoren konnte aber weder eine Wirkung auf allergische Reaktionen vom Soforttyp noch auf solche vom Spättyp verzeichnet werden. Auch der anaphylaktische Schock des sensibilisierten Meerschweinchens und das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen werden durch E-Aminocapronsäure nicht verhindert (FADDEN).

c) durch Ganglienblocker

Nachdem das Zentralnervensystem hinsichtlich seiner Bedeutung bei der ekzematösen Sensibilisierung mehr und mehr diskutiert wurde, sind eine Reihe von Versuchen mit Ganglienblockern unternommen worden. Daß hier Zusammen-

länge bestehen, konnten STORCK und KOELLA anhand ihrer Versuche zeigen. Sowohl die Verabreichung von Pendiomid wie auch eine Grenzstrangresektion mit Entfernung des Plexus um die Arteria femoralis waren nicht in der Lage, die ekzematöse Reaktion in diesem Bereich zu verhindern. Auch GRACIANSKY und Mitarbeiter erzielten durch langdauernde Verabreichung von Chloralhydrat ein Schwinden der allergischen Reaktion beim DNCB-Kontaktekzem. Im Gegensatz hierzu konnten FREY und BÄCHTHOLD nach Gabe eines Sympatolyticums keinen Erfolg verzeichnen. Auch BOHNSTEDT und LANZ erhielten durch Verabreichung von Megaphen keine einheitlichen positiven Ergebnisse, wie auch DUESBERG mit Phenergan keine Abschwächung der allergischen Dermatitis erzielte, so daß auch diese Therapie bei der ekzematösen Sensibilisierung nicht infrage kam.

d) durch Cortison

Nach Entdeckung der Corticoide wurde auch ihre Wirkung auf die Ekzemsensibilisierung erprobt. Die therapeutischen Versuche verliefen hier ebenfalls nicht eindeutig. SULZBERGER und Mitarbeiter konnten bei Patienten, die vierfach positiv auf Rhus radicans reagierten, eine Abschwächung während und kurz nach der Behandlung mit ACTH verzeichnen. DUESBERG sensibilisierte Meerschweinchen mit Paraphenylendiamin. Einige Tage vor der Auslösungsreaktion injizierte er ihnen Cortison, wodurch er eine starke Abschwächung der allergischen Reaktion erzielte. NILZEN und WIKSTRÖM (1955b) stellten beim DNCB-Kontaktekzem keinen Unterschied im Grad der Reaktion zwischen den mit Cortison behandelten und nicht behandelten Tieren fest. Auch bei BALBRIDGE und KLIGMAN zeigten die Läppchentests keinen Unterschied zu denen der Kontrolltiere. So wird bei FREY und STUDER das histologische Entwicklungsbild der Erfolgsreaktion durch Cortison nicht beeinflußt. Auf die antikörperblockierende Wirkung der Corticoide sowohl beim Tier als auch beim Menschen wird verschiedentlich hingewiesen, doch hängt die Blockade von der angewandten Dosis ab. Die Hormombehandlung muß vor der Antigenbehandlung begonnen und längere Zeit fortgesetzt werden. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind teilweise auf das verschiedene Ansprechen des Organismus auf Cortison zurückzuführen. Als cortisonempfindlich gelten Kaninchen, Ratte und Maus, da sie selbst nur wenig oder gar kein Cortison und Hydrocortison erzeugen. So kommt hier die massive Wirkung auf die Antikörperbildung bei Zufuhr von Cortison zustande. Anders verhält sich die Wirkung bei Mensch, Affe und Meerschweinchen, da sie selbst Cortison produzieren (LONG).

e) durch Röntgenstrahlen

Da die Kontaktsensibilisierungen ein großes Problem in der heutigen Zeit darstellen, ist hinsichtlich ihrer Unterdrückung nichts unversucht gelassen worden. MAGGIORA und LOZERON haben bei Meerschweinchen Röntgenstrahlen auf ihre desensibilisierende Wirkung erprobt. Eine einmalige Bestrahlung von 1600 r rief bei ihnen eine Alopecie und Akanthose der bestrahlten Stelle hervor. Danach erfolgte eine Sensibilisierung mit DNCB. Acht Tage später wurde auf der bestrahlten Stelle versucht, eine Ekzemreaktion auszulösen. Auf der bestrahlten Stelle war diese sehr viel schwächer. Die Frage erhob sich, ob dies vielleicht ein Effekt der Akanthose war. Bei einem weiteren Versuch wurde zunächst die Sensibilisierung durchgeführt, anschließend eine Flanke bestrahlt und an der anderen Flanke medikamentös eine Akanthose hervorgerufen. Bei der Auslösungsreaktion auf beiden Flanken war diese sehr viel stärker auf der Seite mit der medikamentös hervorgerufenen Akanthose. Auch SCHWAB, MOLL und Mitarbeiter erreichten durch Ganzkörperbestrahlung eine Unterdrückung der allergischen Reaktion, wenn sie vor der Antigenapplikation angewandt wurde, da die Röntgenstrahlen nur in der frühen Phase der Antikörperbildung wirksam sind.

f) durch Zytostatika

Wie von den Röntgenstrahlen, so war auch von den Zytostatika möglicherweise eine ähnliche Wirkung auf die Ekzemreaktion zu erwarten. Erprobt wurden hauptsächlich die N-Lost-Derivate, 6-Mercaptopurin und die Folsäureantagonisten. Die N-Lost-Derivate hemmen die Synthese der Antikörper insofern, als sie die Nukleinsäuresynthese stören und somit die Mitose beeinträchtigen (GOLDTHWAIT). STENDER, RINGLEB und Mitarbeiter haben bei Ratten untersucht, ob ein Unterschied hinsichtlich der Antikörperbildung besteht, wenn das Endoxan vor oder nach der Antigenapplikation verabreicht wird. Zum anderen sollte festgestellt werden, ob die Art der Endoxanverabreichung - eine einmalige i.p.-Applikation hoher Dosen (50 mg/kg) oder eine Dauerapplikation kleinerer Dosen über 14 Tage - auf die Antikörperbildung von entscheidender Bedeutung ist. Dabei zeigte sich, daß die Unterdrückung der Antikörperproduktion mittels Endoxan unabhängig davon ist, ob die Antigenverabreichung vor oder nach dem Behandlungsbeginn mit dem Zytostatikum erfolgt. Endoxan unterdrückt die Proliferation des lymphoiden Reticulums und die Induktion von Plasmazellen. Auch kleine Gaben, längere Zeit angewandt, führen zur Unterdrückung der Antikörperbildung. Obwohl die N-Lost-Derivate auch im Tierversuch bei der Kontaktdermatitis mit Erfolg erprobt wurden, gehen die Ergebnisse bezüglich der Beeinflußbarkeit der allergischen Reaktion vom Spättyp weit auseinander.

Es werden grundsätzlich zwei Arten der Antikörperbildung unterschieden: eine induktive und eine produktive. 6-Mercaptopurin hemmt die Antikörperbildung in der induktiven Phase. Ihre Synthese wird also nur dann aufgehoben, wenn die Behandlung am ersten Tag der Antigenverabreichung begonnen wird (SCHWARTZ und Mitarbeiter). Es ist auch gelungen, durch 6-Mercaptopurin einen der Immuntoleranz ähnlichen Zustand hervorzurufen, während andere Autoren außerstande waren, die immun-depressive Wirkung von 6-Mercaptopurin zu bestätigen (FLOERSHEIM und ELSON). Die Folsäureantagonisten beeinträchtigen die Antikörpersynthese insofern, als sie das Enzym Reduktase blockieren, welches die Folsäure in die wirksame Folinsäure überführt. Von den Folsäureantagonisten konnte sowohl eine Wirkung auf allergische Spätreaktionen als auch eine Störung der Bildung zirkulierender Antikörper verzeichnet werden (FRIEDMAN u. Mitarb.). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die Beobachtungen von FREY und BÄCHTHOLD mit Colchizin, Stickstoff-Lost und Folsäureantagonisten. Sie verabreichten diese Substanzen s.c. über zwei Tage in subtoxischen Dosen und konnten dabei keinen hemmenden Einfluß auf Sensibilisierungszustände feststellen.

g) durch EDTA und Ionenaustauscher

In den letzten Jahren wurde wiederholt versucht, die im Organismus Überempfindlichkeit erzeugenden Ionen an "künstliche Neutralisatoren" zu binden. EVERALL und TRUTER konnten mit EDTA sowohl per os als auch lokal die allergischen Reaktionen gegenüber Nickel-Ionen hemmen. Es handelt sich dabei um eine Verbindung, die Nickel-Ionen unter Bildung einer Chelatstruktur zu binden vermag. Nickelüberempfindliche Patienten erhielten sechs Tage lang EDTA per os. Nach vier Tagen wurde eine Epicutantestung mit Nickel durchgeführt. Es zeigte sich, daß unter EDTA - Behandlung bei einem Teil der Versuchspersonen eine deutliche Beschränkung der Testreaktion eintrat, die aber nur für die Dauer der Medikation anhielt. Bei lokaler Anwendung einer Schutzcreme, die 50% EDTA enthielt, konnten positive Testreaktionen vollkommen verhindert werden. SCHUPPLI hingegen erhielt durch Anwendung von EDTA keine eindeutigen Ergebnisse. Er hat einen anderen Weg beschritten, indem er Anionen- oder Kationenaustauscher benutzte und Chrom- und Nickel-Ionen aus der Testlösung entfernte. Diese so mit Ionenaustauschern behandelten Lösungen wurden weitgehend ionenfrei, so daß die an das Harz gebundenen Ionen auf der Haut nicht mehr als Allergen wirksam waren. Dies gilt hauptsächlich für die Bindung der Chromat-Ionen an Dowexharz. Bei der klinischen Erprobung konnte festgestellt werden, daß Patienten, die mit einer Ionenaustauscher-haltigen Salbe behandelt wurden, frei von ekzematösen Erscheinun-

gen blieben, obwohl sie ihre Arbeit fortsetzten. Weitere schützende Wirkungen ließen sich auch gegen Quecksilber und Kobalt nachweisen. Nickel scheint an das Austauschharz weniger stark gebunden zu werden als an die Haut, was die schwache Wirkung der oben erwähnten Salbe erklärt. Durch Ionenaustauscher ist somit eventuell eine neue Möglichkeit zur prophylaktischen Behandlung von Metallekezemen geschaffen.

D. EIGENE VERSUCHSANORDNUNG

1. Methodik und Versuchsergebnisse

Bei dem folgenden Versuch wurde, wie schon erwähnt, vom experimentellen Kontaktekzem des Meerschweinchens ausgegangen. Anhand dieses Modells sollte geprüft werden, ob es möglich ist, eine Sensibilisierung durch Prophylaxe mittels eines Zytostatikums sowohl bei percutaner als auch bei oraler Verabreichung zu verhindern oder aber eine schon bestehende Sensibilisierung mit der genannten Substanz zu unterdrücken. Das Zytostatikum, welches auf seine immun-depressive Wirkung erprobt werden sollte, war das SP-G. Dem SP-G liegt als wirksame Substanz das Podophyllin zu Grunde, welches bereits 1861 als wachstumshemmender Stoff erwähnt wird. STÄHELIN und CERLETTI konnten durch eine Reihe von Versuchen über die Art und Weise Auskunft geben, wie die Hemmung der Zellvermehrung zustande kommt. Das Podophyllin, wie beispielsweise auch das Colchicin, zählt zu den Spindelgiften. Diese verhindern oder zerstören den Aufbau einer funktionierenden Mitosenspindel. Die von den Spindelfasern abhängigen Vorgänge laufen infolgedessen falsch oder gar nicht ab. Alle Chromosomen bleiben also ungeordnet liegen und bilden einen dichten Knäuel. Dadurch, daß keine Polwanderung der Chromosomen stattfindet, wird die Ein- und Durchschnürung der Zelle und somit die Vermehrung unterbunden.

Wenn man beim Kontaktekzem davon ausgeht, daß es nach der Resorption des Antigens zu einer Hyperplasie der regionären Lymphknoten mit Bildung sensibilisierter Lymphozyten kommt, dann ist es vorstellbar, daß durch Einwirkung eines Zytostatikums sowohl die gesteigerte Lymphozytenproduktion als auch die sogenannte "Antikörperbildung" gestoppt und entsprechend weniger "Antikörper" an diese Zellen gebunden werden. Bei entsprechender Dosierung des Zytostatikums müßte theoretisch, falls die Tiere an den auftretenden Nebenwirkungen nicht zugrunde gehen, eine Hemmung der Antigen-Antikörper-Reaktion stattfinden.

Bei dem anschließenden Versuch wurde das Zytostatikum als erstes lokal in Salbenform angewandt. Ausgangspunkt war das DNCB-Kontaktekzem des Meerschweinchens. Meerschweinchen werden weitaus am häufigsten für diese Art Experimente verwandt, da sie gut zu züchten sind und sich mit den meisten einfachen und komplexen Substanzen ekzematös sensibilisieren lassen. Ihre Reaktionsfähigkeit ähnelt dabei am meisten der des Menschen.

Grundsätzlich werden zwei Arten der Sensibilisierung unterschieden: solche durch einmalige und solche durch wiederholte tägliche Applikation. Die meisten Hinweise hierzu stammen von FREY und WENK, ferner von HUNZIKER (1961) und GOLAY und BRUN. Eine Sensibilisierung durch einmaligen Kontakt mit DNCB gelingt nach FREY und WENK sowohl durch Anwendung einer 50%igen wie auch 10%igen und 5%igen Lösung in Aceton. Bei dieser Versuchsanordnung erzielt man zwar bei allen Tieren nach einer Latenzzeit von 6-9 Tagen eine Sensibilisierung, jedoch treten Rhagaden und tiefe Wunden an den behandelten Stellen auf. Bei mehrmaliger Applikation über einen Zeitraum von etwa 11 Tagen gelingt eine Sensibilisierung durch 1%ige wie auch 0,1%ige DNCB-Lösung. Dies ist der häufigere Weg, den außer FREY und WENK noch HUNZIKER und GOLAY und BRUN beschrieben haben.

Auf Grund dieser verschiedenen Literaturangaben wurde zunächst ein Vorversuch gestartet, da eine möglichst sichere und für die Tiere schonende Methode der Sensibilisierung gefunden werden sollte. Von insgesamt 10 Meerschweinchen wurden 5 elf Tage lang mit 1 ml 1%iger und 5 über den gleichen Zeitraum mit 1 ml 0,1%iger DNCB-Lösung in Aceton behandelt. Diese Lösung wurde auf eine ca. 4 cm² messende Hautstelle, die zuvor mit Pilca (R) enthaart worden war, aufgetragen. Die Größe der Hautfläche war insofern von Bedeutung, als der Sensibilisierungserfolg von der Antigenkonzentration pro Flächeneinheit abhängig ist. Nach FREY und WENK zeigen Testflächen von 1, 2, 4, 8 und 16 cm² keine unterschiedlichen Reaktionen. Bei den mit 1%iger Lösung behandelten Tieren traten nach 3-4 Tagen tiefe Rhagaden in der Haut auf. Bei den übrigen fünf äußerte sich die Reaktion nach 6-9 Tagen in mehr oder weniger starken Erythemen, die sich streng auf die bepinselte Hautstelle beschränkten. Nach 11 Tagen wurde an einer anderen, zuvor nicht behandelten Hautstelle mit 0,1%iger Lösung geprüft, ob eine Sensibilisierung eingetreten war. Hierbei konnte man nach 12-24 Stunden bei sämtlichen Tieren eine mäßige Rötung und Schwellung an der Behandlungsstelle erkennen. Die anschließenden Versuche wurden mit 0,1%iger Lösung fortgeführt, da - wie aus Arbeiten von FREY und WENK hervorgeht - bei dieser Konzentration die Grenze zwischen allergischer und primär toxischer Reaktion liegt. Alle Lösungen, deren Konzentration darüber hinausgeht, führen zu toxischen Reaktionen, während bei einer Konzentration von 0,1% fast immer mit einer allergischen Reaktion zu rechnen ist.

Diese ist allein daran zu erkennen, daß die ersten Reaktionen erst nach 6-9 Tagen auftreten, was auch gleichzeitig den Eintritt der Sensibilisierung kennzeichnet. Somit würde sich die Auslösungsreaktion nach 11 Tagen, die hier sicherheitshalber noch zusätzlich durchgeführt wurde, erübrigen. Der erstmalige Kontakt mit DNCB in primär toxischen Dosen ruft hingegen bereits nach 24 Stunden eine gelbliche Hautfärbung und leichte Schwellung hervor. Für den Hauptversuch wurden insgesamt 20 weiße Meerschweinchen von gleicher Größe, gleichem Geschlecht, aus der gleichen Zucht stammend, verwandt und das Fell im Bereich einer Flanke mit dem oben genannten Enthaarungsmittel entfernt. Damit die angewandten Substanzen guten Kontakt mit der Haut hatten, mußte jeden 3. Tag neu epiliert werden. Die 20 Meerschweinchen wurden zu je 5 in einem Stall gehalten und erhielten Trockenfutter (Altromin) und Leitungswasser ad libidum. Die Zuteilung der Tiere zu den einzelnen Versuchsgruppen erfolgte ohne Anwendung eines besonderen Auswahlprinzips. 10 Tiere wurden, wie bereits angeführt, über elf Tage mit 0,1%iger DNCB-Lösung sensibilisiert.

1. Gruppe: Bei 5 von den sensibilisierten Meerschweinchen ist anschließend elf Tage lang zweimal täglich eine Flanke für ca. eine halbe Minute mit SP-G-Gelee eingerieben worden.
2. Gruppe: Die restlichen sensibilisierten Meerschweinchen blieben als Kontrolle unbehandelt.
3. Gruppe: 5 primär nicht sensibilisierte Meerschweinchen sind, wie schon beschrieben, zweimal täglich, wiederum für elf Tage, mit SP-G-Gelee behandelt worden. Anschließend wurde auf diese vorbehandelte Haut über den gleichen Zeitraum 1 ml 0,1%ige DNCB-Lösung aufgefropft.
4. Gruppe: Bei den übrigen nicht sensibilisierten Tieren ist elf Tage lang die Haut einer Flanke morgens mit SP-G-Gelee eingerieben, nachmittags mit 0,1%iger Lösung behandelt worden.

Nach Abschluß dieser 11-tägigen Behandlung wurden alle Tiere, auch die Kontrolltiere, auf eingetretene oder ausgebliebene Sensibilisierung geprüft. Dies geschah an anderer, zuvor nicht behandelter Hautstelle, mit 0,1%iger DNCB-Lösung. Die Reaktionen wurden anhand eines modifizierten Einteilungsschemas von FREY und WENK am 12. und 13.Tag wie folgt beurteilt:

FREY und WENK

Modifiziertes Schema

0: keine Reaktion
 0,5: einzelne rötliche Flecken)
 1: ganze Fläche)
 gleichmäßig schwach rot)
 2: ganze Fläche gleichmäßig
 stark rot,
 leichte Schwellung

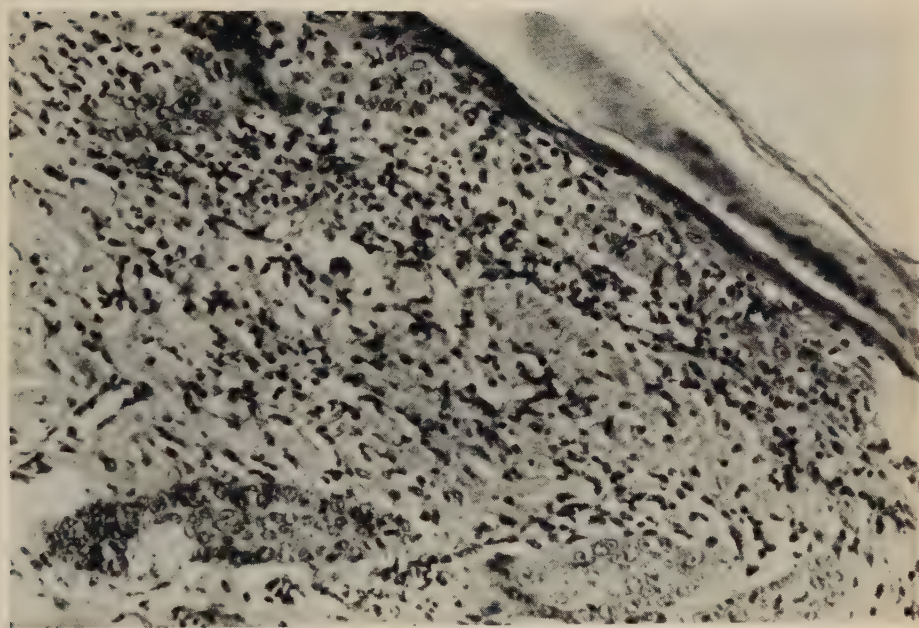
0: keine Reaktion
 +: schwache Reaktion
 ++: starke Reaktion

Tabelle I

Gruppe	Anzahl d. Tiere	Behandlung und Sensibilisierung	Grad der Auslösungsreaktion am 12. u. 13. Tag		
			0	+	++
1	5	Sensibilisierung und anschließend SP-G- Behandlung	Ø	1	4
2	5	Nur Sensibilisierung	Ø	2	3
3	5	Behandlung mit SP-G, anschließend Sensibili- sierung	Ø	2	3
4	5	Gleichzeitige Sensibili- sierung und SP-G Be- handlung	Ø	2	3

Wie aus dem Schema ersichtlich, waren Schwankungen innerhalb der einzelnen Gruppen in der Stärke der Reaktion feststellbar. Manche Tiere waren stark, andere schwächer sensibilisiert. Vergleichend betrachtet kann man jedoch sagen, daß in der Reaktionsweise bei den einzelnen Gruppen kein wesentlicher Unterschied bestand.

Auch die 10 Meerschweinchen aus dem Vorversuch wurden elf Tage lang zweimal täglich mit SP-G-Gelee eingerieben, wobei auch hier nichtbehandelte Kontrolltiere zurückgelassen wurden. Bei der nach dieser Zeit durchgeführten Probe auf eingetretene Sensibilisierung war in der Stärke der Auslösungsreaktion kein Unterschied gegenüber dem vorhergehenden Versuch feststellbar.



Anschließend an diese Probe wurde bei den 4 Versuchsgruppen nach 30-stündigem Kontakt mit DNCB Hautexcisionen vorgenommen und die Präparate histologisch untersucht. Dabei waren die von MIESCHER beim Meerschweinchen geforderten Kriterien der kontaktallergischen Reaktion vorhanden: Spongiose der Epidermis und lympho-leukozytäre Reaktion in der Cutis (s. Abb.).

Es bestand auch kein Unterschied in der Stärke der ekzematösen Reaktion zwischen den mit SP-G behandelten und nichtbehandelten Kontrolltieren. Während der Behandlung mit SP-G-Gelee traten bei sämtlichen Meerschweinchen Hautveränderungen auf. Bei den zuerst mit DNCB behandelten Tieren, bei welchen die Hautreaktionen auf die Applikationsstelle beschränkt waren, kam es unter Anwendung von SP-G zu einer sich über die ganze Flanke erstreckenden Rötung. Die Haut wurde spröde und zeigte bei einigen Tieren Rhagaden und Krustenbildung. Dies war um so deutlicher, als sich die Hauterscheinungen bei den allein mit DNCB behandelten Kontrolltieren innerhalb weniger Tage zurückbildeten. Bei den Meerschweinchen, deren Haut primär kein DNCB erhalten hatte, traten nach etwa vier Tagen unter SP-G Hautrötungen auf, die sich aber mit zunehmender Behandlungsdauer wieder zurückbildeten. Um alle Möglichkeiten auszuschöpfen, wurden abschließend bei sämtlichen Meerschweinchen - die Kontrolltiere ausgenommen - beide Flanken enthaart und zweimal täglich mit SP-G eingerieben. So konnte eine größere Menge dieser Substanz resorbiert werden. Nach elftägiger Behandlung wurde wieder mit 0,1%iger DNCB-Lösung auf eingetretene oder ausgebliebene Sensibilisierung geprüft, diesmal an einer mit SP-G vorbehandelten Stelle. Trotz der teils starken Reizwirkung auf die Haut konnten die Reaktionen wie folgt abgelesen werden. Bei der histologischen Untersuchung waren wiederum Spongiose und lympho-leukozytäre Reaktion nachweisbar.

Tabelle II

Gruppe	Anzahl d. Tiere	Behandlung und Sensibilisierung	Grad der Auslösungsreaktion am 12. u. 13. Tag		
			0	+	++
1	4	)SP-G-Behandlung	Ø	1	3
3	4	)beider Flanken,	Ø	2	2
4	4	)anschließend Aus-			
		)lösungsreaktion	Ø	2	2

Wie aus den Tabellen ersichtlich ist, hatte die lokale Applikation von SP-G hinsichtlich der immun-depressiven Wirkung zu keinem positiven Ergebnis geführt. Deshalb wurde ein weiterer Versuch mit der gleichen Substanz und der gleichen Versuchsanordnung bei oraler Anwendung durchgeführt.

Da die Dosis bei oraler Gabe von SP-G beim Meerschweinchen nicht bekannt war, wurde diejenige Menge, die bisher bei Mäusen per os gegeben wurde, verwandt. Sie betrug 90 mg/kg Körpergewicht. Das durchschnittliche Gewicht der Meerschweinchen lag bei 300 g. Umgerechnet erhielt jedes Tier, da 1 ml SP-G-Lösung 100 mg der wirksamen Substanz enthielt, 0,3 ml.

1. Gruppe: 5 Meerschweinchen sind, wie schon beschrieben, sensibilisiert worden. Anschließend erhielten sie elf Tage lang 0,3 ml SP-G-Lösung per os.
2. Gruppe: 5 Meerschweinchen wurden in der gleichen Art und Weise sensibilisiert und gleichzeitig mit SP-G-Lösung gefüttert.
3. Gruppe: Die restlichen 5 Meerschweinchen erhielten über 11 Tage SP-G-Lösung und wurden dann sensibilisiert.

Eine Kontrollgruppe erübrigte sich insofern, als man Vergleiche hinsichtlich der Sensibilisierungsstärke vor und nach der SP-G-Behandlung hatte.

Nach Abschluß der oralen SP-G-Behandlung wurde wiederum bei allen Tieren die Probe auf eingetretene oder ausgebliebene Sensibilisierung durchgeführt. Die Ergebnisse sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle III

Gruppe	Anzahl d. Tiere, da- von gestor- ben	Behandlung und Sensibilisierung	Grad der Auslösungsreaktion am 12. und 13. Tag		
			0	+	++
1	4 (1)	Sensibilisierung und anschließend orale SP-G-Behandlung	Ø	2	2
2	4 (1)	Gleichzeitige Sensibi- lisierung und orale SP-G-Behandlung	Ø	2	2
3	4 (1)	Orale Behandlung und anschließend Sensibi- sierung	Ø	1	3

Unter der Behandlung mit der SP-G-Lösung kam es bei einzelnen Tieren zur Gewichtsabnahme, die bis zu einem Drittel ihres Anfangsgewichts betrug. Die am stärksten betroffenen Tiere zeigten Hautblutungen, die schon nach geringer mechanischer Behandlung der Haut auftraten. Insgesamt 3 Tiere, aus jeder Gruppe eines, gingen ein. Bei der Sektion waren - mit Ausnahme einer Magenblähung - keine organischen Veränderungen festzustellen. Diejenigen Tiere, die überlebten, erholten sich nach Absetzen der oralen SP-G-Behandlung verhältnismäßig schnell.

2. Abschließende Beurteilung der Versuchsergebnisse

Wie aus den Tabellen zu ersehen ist, liegen offensichtlich keine statistisch gesicherten Unterschiede vor. Sowohl die lokale als auch orale Applikation von SP-G hat hinsichtlich der immun-depressiven Wirkung zu keinem Erfolg geführt. Man hat sogar eher den Eindruck, als seien die Reaktionen durch die SP-G-Behandlung teilweise verstärkt worden. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam kürzlich HUNZIKER (1968), der nach i.p. Gabe von Cyclophosphamid eine Verstärkung der Auslösungsreaktion erhielt und zwar dann, wenn das Zytostatikum vor der Sensibilisierung verabreicht wurde. Eine lokale Reizwirkung bei der Salbenbehandlung wie auch eine schlechte Verträglichkeit der Substanz bei oraler Anwendung kann verzeichnet werden.

III. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der hier vorliegenden Arbeit sollte das Zytostatikum SP-G sowohl bei lokaler als auch bei oraler Anwendung auf seine immun-depressive Wirkung beim Kontaktekzem geprüft werden. Ausgangspunkt war das experimentelle Kontaktekzem des Meerschweinchens, hervorgerufen durch 2,4 Dinitrochlorbenzol. Von den verschiedenen in der Literatur erwähnten Methoden der Sensibilisierung wurde eine 11-tägige Behandlung mit 0,1%iger DNGB-Lösung in Aceton gewählt. Nach einem Zeitraum von 6-11 Tagen waren sämtliche Meerschweinchen sensibilisiert. Bei der Prüfung des Zytostatikums SP-G auf seine immun-depressive Wirkung wurde folgendermaßen vorgegangen:

1. Zunächst Sensibilisierung,
anschließend SP-G-Behandlung
2. Gleichzeitige Sensibilisierung
und SP-G-Behandlung
3. SP-G-Behandlung
mit anschließender Sensibilisierung
4. Eine Kontrollgruppe.

Eine immun-depressive Wirkung ließ sich sowohl bei lokaler als auch bei oraler Anwendung nicht verzeichnen.

Wie aus den verschiedenen Literaturangaben hervorgeht, so sind die Resultate hinsichtlich einer Wirkung auf allergische Reaktionen vom Spättyp bei den Zytostatika zweifelhaft. Das kann teilweise auf die große Zahl ihrer Nebenwirkungen zurückgeführt werden, die manchmal so stark waren, daß ein Großteil der Versuchstiere ad exitum kam. Versuche, allergische Spätreaktionen durch lokale und orale Anwendung von Zytostatika zu beeinflussen, sind bis jetzt - soweit aus der Literatur ersichtlich - noch nicht unternommen worden.

IV. LITERATURVERZEICHNIS

- Balbridge, G.D., A.M.Kligman: The effect of cortisone on experimentally induced contact dermatitis.
J.invest.Dermat. 17, 257-259 (1951)
- Bandmann, H.-J., G.Fuchs: Über die Kobaltallergie, ihre Beziehung zur Bichromat- und Nickelkontaktallergie sowie ihre gewerbepathologische Bedeutung. Hautarzt 14, 207-210 (1963)
- Bloch, B., A.Steiner-Wourlich: Die willkürliche Erzeugung der Primelüberempfindlichkeit beim Menschen und ihre Bedeutung für das Idiosynkrasieproblem. Arch.Dermat.Syph. (Berlin) 152, 283-303 (1926)
- Bloch, B., A.Steiner-Wourlich: Die Sensibilisierung des Meerschweinchens gegen Primin. Arch.Dermat.Syph. (Berlin) 162, 349-378 (1930)
- Bohnstedt, R.M., W.Lanz: Einwirkung des Megaphens auf allergische Phänomene im Tierexperiment.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exper.Path.Pharm. 227, 488-496 (1956)
- Burkhardt, W.: Beiträge zur Ekzemfrage. Die Rolle der Alkali-Schädigung der Haut bei der experimentellen Sensibilisierung gegen Nickel.
Arch.Dermat.Syph. (Berlin) 173, 262-266 (1935)
- Duesberg, J.-P.: La dermite allergique du cobaye, son inhibition par le cortison et le phenergan.
Arch.belg.Dermat. 7, 258-283 (1952)
- Epstein, St.: Observation on autosensitization in contact dermatitis.
J.invest.Dermat. 21, 183-189 (1953)
- Epstein, W.L., A.M.Kligman: Transfer of allergic contact-type delayed sensitivity in man.
J.invest.Dermat. 28, 291-304 (1957)
- Everall, J.D., E.V.Truter: A new approach to the problem of epidermal contact hypersensitivity.
Arch.Dermat.Syph. (Chicago) 75, 428-436 (1957)

- Floersheim, G.H., L.A.Elson: zit.n.Filipp, G.: Störung der Antikörperbildung, in: Pathogenese und Therapie allergischer Reaktionen. Hrsg.v.G.Filipp, S.325-340, Enke, Stuttgart 1966
- Frei, W.: Untersuchungen mit Neosalvarsan am Tier.
Klin.Wschr. 1, 1026-1031 (1928b)
- Frey, J.R., H.B.Bächthold: Versuche zur Beeinflussung des Dinitrochlorbenzol-Kontaktekzems an Meerschweinchen mit Cortison und verschiedenen Pharmaka. Bull.Schweiz.Akad.med.Wiss. 8, 180-189 (1952)
- Frey, J.R., A.Studer: Cortison und experimentelles Kontaktekzem mit DNCB am Meerschweinchen.
Dermatologica 103, 65-74 (1951)
- Frey, J.R., P.Wenk: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese des Kontaktekzems. Dermatologica 112, 265-305 (1965)
- Friedman, R.M., C.E.Buckler, S.Baron: The effect of aminomethylpteroylglutamic acid on the development of skin hypersensitivity and antibody formation in guinea pigs.
J.exper.Med. 114, 173-183 (1961)
- Glowous, J.L., D.D.Mac Gregor: The immunological activities of lymphocytes, in: Progress in Allergy IX, S.1-63, Karger Basel, New York 1965
- Golay, M., R.Brun: De l'eczéma expérimental.
Dermatologica 116, 412-415 (1958)
- Goldthwait, D.A.: Effect of nitrogen mustard on nucleic acid metabolism. Proc.Soc.Exper.Biol.and Med. 80, 503-504 (1952)
- Good, R.A., S.J.Zak: Disturbances in gamma globulin synthesis as "Experiments of nature". Pediatrics 18, 109-149 (1956)
- de Graciansky, P., L.Israél, J.Cohen-Solal: Beitrag zum Studium des Einflusses des Zentralnervensystems auf das experimentelle Dinitrochlorbenzol-Ekzem des Meerschweinchens.
Hautarzt 10, 294-298 (1959)
- Graul, E.H., K.W.Kalkoff: Experimentelle Studien über den Vorgang der epidermalen Sensibilisierung.
Arch.Dermat.Syph. (Berlin) 187, 417-430 (1948)

- Hagermann, E.: How is epidermal hypersensitivity transmitted through the lymphocytes. Proc. 10th Internat. Congr. of Dermatol. London 1952, 321-322 (1953)
- Haustein, U.-F., K.O. Haustein: Zur Wirkung synthetischer Antifibrinolytika auf allergische Reaktionen. Dermat. Wschr. 153, 1274-1278 (1967)
- Haxthausen, H.: Experimentelle cutane Überempfindlichkeit gegen Sublimat. Arch. Dermat. Syph. (Berlin) 170, 378-382 (1926b)
- Haxthausen, H.: Verwandtschaftsreaktionen bei Nickel- und Kobaltallergie der Haut. Arch. Dermat. Syph. (Berlin) 174, 17-21 (1936a)
- Haxthausen, H.: Some problems concerning the pathogenesis of allergic eczema by experiments of sensitization with dinitrochlorobenzene. Acta dermat.-venerol. 20, 257-272 (1939)
- Haxthausen, H.: Further experiments on sensitization of the skin with dinitrochlorobenzene. Acta dermat.-venerol. 21, 158-165 (1940)
- Haxthausen, H.: The pathogenesis of allergic eczema elucidated by transplantation experiments on identical twins. Acta dermat.-venerol. 23, 438-456 (1942)
- Haxthausen, H.: The occurrence of humoral antibodies in allergic eczema investigated through parabiosis experiments in guinea pigs. Acta dermat.-venerol. 24, 286-297 (1944)
- Haxthausen, H.: Studies on the role of the lymphocytes as "transmitter" of the hypersensitivity in allergic eczema. Acta dermat.-venerol. 27, 275-286 (1947)
- Haxthausen, H.: Passive transmission of the dinitrochlorobenzene allergy with white blood cells from sensitized guinea pigs. Acta dermat.-venerol. 31, 659-665 (1951)
- Hunziker, N.: De l'eczéma expérimental. Dermatologica 123, 326-330 (1961)
- Hunziker, N.: Effects of cyclophosphamide on the contact eczema in guinea pigs. Dermatologica 136, 187-191 (1968)
- Jadassohn, W., F. Schaaf: Über die Häufigkeit des Vorkommens von Nickel-ekzemen. Arch. Dermat. Syph. (Berlin) 157, 572-577 (1929)

- Kile, R.L., A.W. Pepple: Further investigations of poison-ivy hypersensitivity in guinea pigs. *J. invest. Dermat.* 1, 59-63 (1938)
- Landsteiner, K., M.W. Chase: Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. Anaphylaxis induced by picryl chloride and 2,4 dinitrochlorobenzene. *J. exper. Med.* 66, 337-349 (1937)
- Landsteiner, K., M.W. Chase: Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. Experiments on sensitization of guinea pigs to poison-ivy. *J. exper. Med.* 69, 767-784 (1939)
- Landsteiner, K., M.W. Chase: Experiments of transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 49, 688-690 (1942)
- Landsteiner, K., J. Jacobs: Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. *J. exper. Med.* 61, 643-656 (1935)
- Lawrence, H. Sh.: zit. n. Spier, H. W.: Allergie der Haut, in: Gottron, H. A., W. Schönfeld, *Dermatologie und Venerologie*, I/1, S. 646-648, Thieme, Stuttgart 1961
- Long, D. A.: zit. n. Filipp, G.: Störung der Antikörperbildung, in: Pathogenese und Therapie allergischer Reaktionen, hrsg. v. G. Filipp, S. 325-382, Enke, Stuttgart 1966
- Mac Fadden, S. W.: Über die Wirkung der Epsilon-Aminocapronsäure auf einige allergische und immunoologische Phänomene. *Dermatologica* 130, 107-112 (1965)
- Maggiora, A., H. Lozéron: De l'eczéma expérimental. Diminution de la réaction eczémateuse chez les cobayes irradiés au préalable. *Dermatologica* 124, 240-244 (1962)
- Mayer, R. L.: Die Überempfindlichkeit gegen Körper von Chinonstruktur. *Arch. Dermat. Syph. (Berlin)* 156, 331-354 (1928)
- Mayer, R. L.: Die Ursolidiosynkrasie des Meerschweinchens. *Arch. Dermat. Syph. (Berlin)* 163, 223-244 (1931)
- Mayer, R. L.: Pyribenzamine in experimental nonallergic and allergic dermatitis. *J. invest. Dermat.* 8, 67-79 (1947)
- Mayer, R. L.: The significance of fibroid protein carriers for the development of allergic skin reactions of the delayed type. *Internat. Arch. Allergy* 10, 13-22 (1957)

- Miescher, G.: Histologie der kontaktallergischen Reaktion bei Meerschweinchen. In: Jadassohn, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk, II/1, S.38-42, Springer, Berlin 1962
- Milbradt, W.: Zur Frage der experimentellen Nickeldermatitis. Dermat.Zschr. Berlin 63, 47-56 (1932)
- Nilzén, A.: The action of histamine antagonists on the histamine wheal and the eczema test (patch test). Acta dermat.-venerol. 30, 1-8 (1950)
- Nilzén, A., F.Hussey: Some endocrine aspects of skin sensitization and primary irritation. J.invest.Dermat. 22, 503-514 (1954)
- Nilzén, A., K.Wikström: The influence of lauryl sulfate on the sensitization of guinea pigs to chrom and nickel. Acta dermat.-venerol. 35, 292-299 (1955a)
- Nilzén, A., K.Wikström: Factors influencing the skin reactions in guinea pigs sensitized with 2,4 dinitrochlorobenzene. Acta dermat.-venerol. 35, 415-419 (1955b)
- Nitti, T., D.Bovet, F.Depierre: Les phénomènes allergiques provoqués par certaines amines aromatiques. Compte rend.Soc.Biol. Paris 124, 1164-1166 (1937)
- Perutz, A.: Weitere Beiträge zur Überempfindlichkeit gegen Metol. Klin.Wschr. 11, 240-243 (1932)
- Raab, W.: Die Beeinflussung des experimentellen DNCB-Ekzems des Meerschweinchens durch den Histaminliberator 48/80. Arch.Dermat.Syph. (Berlin) 214, 307-318 (1962)
- Rostenberg, A.: Failure of pyromen to affect the development of an eczematous sensitization in the guinea pig. J.invest.Dermat. 18, 311-312 (1952)
- Schnitzer, A.: Beitrag zur Frage des Mechanismus der Sensibilisierung. Dermatologica 85, 339-347 (1942)
- Schuppli, K.: Neue Möglichkeiten der Behandlung von Chromatekzemen. Dermatologica 134, 60-62 (1967)

- Schwab, L., F.C. Moll, T. Hall, H. Brean, M. Kirk, C. Hawn, C.H. Janeway:
Experimental hypersensitivity in rabbit. Effect of inhibition of antibody
formation by x-radiation and nitrogen mustards on histologic and sero-
logic sequences and on behaviour of serum complement, following
single large injections of foreign proteins. *J. exper. Med.* 91, 505-526
(1950)
- Schwartz, R., W. Dameshak: zit. n. Filipp, G.: Störung der Antikörperbildung
in: Pathogenese und Therapie allergischer Reaktionen, hrsg. v. G. Filipp,
S. 325-382, Enke, Stuttgart 1966
- Seeberg, G.: Eczematogenous sensitization in the lymphatic glands compared
with other routes. A study with 2,4 dinitrochlorbenzene.
Acta dermat.-venerol. 31, 592-598 (1951)
- Skog, E.: Experimental studies on hypersensitivity to 2,4 dinitrochlorbenzene
and tuberculin in animals I. *Acta dermat.-venerol.* 35, 93-106 (1955a)
- Skog, E.: Experimental studies on hypersensitivity to 2,4 dinitrochlorbenzene
and tuberculin in animals II. *Acta dermat.-venerol.* 35, 253-263 (1955b)
- Stähelin, H., A. Cerletti: Experimentelle Ergebnisse mit den Podophyllum-
Cytostatica SP-I und SP-G.
Schweiz. med. Wschr. 94, Nr. 42, 1490-1502 (1964)
- Stender, H.S., D. Ringleb, D. Strauch, H. Winter: Zur Beeinflussung der Anti-
körperbildung durch Zytostatika. In: Meyer, H., J. Becker: Strahlen-
forschung und Krebsbehandlung, S. 292-299, Urban & Schwarzenberg,
München 1959.
- Storck, H.: Experimentelle Sensibilisierung der Meerschweinchenhaut auf
Staphylokokken und deren Kulturfiltrate.
Dermatologica 100 262-266 (1950)
- Storck, H.: Die zur experimentellen Sensibilisierung benutzten Allergene,
deren Umwandlung und Gruppenspezifität. In: Jadassohn, J.: Hand-
buch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk II/1,
S. 125-167, Springer, Berlin 1962
- Storck, H., W.E. Koella: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der
Beteiligung des Zentralnervensystems bei Ekzemen.
Hautarzt 3, 509-512 (1952)

- Storck, H., M. Schwarz: Observations on allerginity of simple inorganic compounds. Acta allergol. (Kbh) Supp. 7, 232-239 (1960)
- Sulzberger, M. B., R. L. Baer: Sensitization to simple chemicals. J. invest. Dermat. 1, 45-58 (1938)
- Sulzberger, M. B., G. C. Sauer, F. Hermann, R. L. Baer, S. L. Milberg: Effects of ACTH and Cortison on certain diseases and physiologic functions of the skin. J. invest. Dermat. 16, 323-337 (1951)
- Walthard, B.: Die Erzeugung experimenteller Nickeldiosynkrasie bei Laboratoriumstieren. Schweiz. med. Wschr. 56, 603-604 (1926)
- Walthard, B.: Über die experimentelle Erzeugung des Primelektzems beim Tier. Arch. Dermat. Syph. (Berlin) 156, 173-183 (1928)
- Wedroff, D. S., A. P. Dolgott: Über die spezifische Sensibilität der Haut einfachen chemischen Stoffen gegenüber. Arch. Derm. Syph. (Berlin) 171, 647-664 (1935a)

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. BREHM danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die zahlreichen Hinweise und wertvollen Ratschläge während der Abfassung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 6. April 1941 wurde ich als Tochter des Bankdirektors Anton WILZ und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Morick, in Göttingen geboren. Infolge der Versetzungen meines Vaters lebten wir zunächst in Schweidnitz, später in Nordhausen und nach Kriegsende in Duderstadt. Dort besuchte ich auch die ersten Klassen der Volksschule. Durch die berufliche Tätigkeit meines Vaters kamen wir schließlich nach Kaiserslautern und siedelten später nach Mainz über. Von 1951-1959 besuchte ich die Höhere Mädchenschule Maria Ward in Mainz und wechselte danach in das Neusprachliche Gymnasium der Ursulinen in Ahrweiler über. Im Frühjahr 1961 legte ich dort auch die Reifeprüfung ab. Im Anschluß hieran nahm ich das Medizinstudium an der Mainzer Johannes Gutenberg-Universität auf. Später studierte ich an den Universitäten Freiburg und Kiel und kehrte im Herbst 1964 wieder an die Johannes Gutenberg-Universität Mainz zurück. Im Januar 1967 bestand ich hier das Medizinische Staatsexamen mit der Note "Gut". Im Februar des gleichen Jahres begann ich meine Medizinalassistentenzeit zunächst im Hygiene-Institut und setzte meine Ausbildung dann in der Hautklinik zu Mainz fort. Seit dem 28.12.1967 bin ich mit dem Rechtsanwalt Dr. Jürgen MASSENKEIL verheiratet und wohne in Koblenz, wo ich meine Medizinalassistentenzeit zu beenden beabsichtige.

